

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

2 262 513

(A n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction).

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

**N° 74 07002**

(54)

Nouvelles  $\Delta^2$  oxadiazolines-1,2,4 trisubstituées, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.

(61)

Classification internationale (Int. Cl.<sup>2</sup>).

A 61 K 27/00; C 07 D 85/52.

(22)

Date de dépôt .....

1er mars 1974, à 14 h 35 mn.

(33) (32)

(31)

Priorité revendiquée :

(41)

Date de la mise à la disposition du  
public de la demande .....

B.O.P.I. — «Listes» n. 39 du 26-9-1975.

(71)

Déposant : Société anonyme dite : DELALANDE S.A., résidant en France.

(72)

Invention de : Claude Fauran, Henri Bergeron, Guy Raynaud, Janine Thomas et Jeannine Eberle.

(73)

Titulaire : *Idem* (71)

(74)

Mandataire : Cabinet Malémont, 103, rue de Miromesnil, 75008 Paris.

5

10



- 20

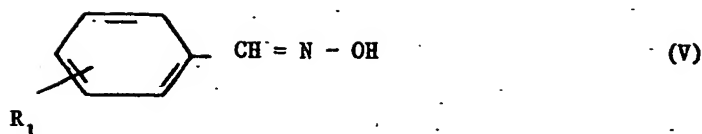
2.5



35



par réaction du chlore sur une benzaldoxime convenablement substituée de formule V :



5 d'une manière connue en soi,  
et

- traitement du chlorure d'acide hydroxamique de formule IV par la triéthylamine de formule VI :



10 en milieu éther ou acétone,

$\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4$  et  $\text{R}_5$  ayant dans les formules II à V la même signification que dans la formule I.

On pourra trouver une description complète d'un mode opératoire applicable à la préparation des composés de formule IV dans les articles de WERNER  
15 et PILOTY parus dans les "Chemische Berichte" et ayant respectivement les références suivantes : Ber. (1894) 27, 2193 et Ber. (1902) 35, 3112.

Les préparations suivantes sont données à titre d'exemples, pour illustrer l'invention.

EXEMPLE 1 : métafluorophényl-3 phényl-4 (méthoxy-3' phényl)-5  $\Delta^2$   
20 oxadiazoline-1,2,4

Numéro de code : 730 603

A une solution de (méthoxy-3) benzyldène aniline (0,1 mole) et de triéthylamine (0,1 mole) dans 300 cm<sup>3</sup> d'éther maintenue à 0° C, on ajoute en une heure une solution de 1'  $\alpha$  chloro métafluoro benzaldoxime (0,1 mole) dans  
25 200 cm<sup>3</sup> d'éther. Après fin d'addition, le mélange réactionnel est maintenu deux heures à 0° C, puis deux heures au reflux de l'éther. Après refroidissement, le précipité de chlorhydrate de triéthylamine est séparé par filtration et les liqueurs étherées sont concentrées. Le résidu recueilli est recristallisé dans l'éthanol.

30 . Point de fusion : 97° C

. Rendement : 60 %

. Formule brute :  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}\text{N}_2\text{O}_2$

. Analyse élémentaire :

35

	C	H	N
Calculé (%)	72,40	4,92	8,04
Trouvé (%)	72,08	5,01	7,88

EXEMPLE 2 : diphényl-3,4 [ (diméthoxy 3',5' hydroxy-4') phényl ] -5  $\Delta^2$   
oxadiazoline-1,2,4

Numéro de code : 730 474

A une solution de 0,1 mole de (diméthoxy-3,5 hydroxy-4) benzylidène  
5 aniline et de 0,1 mole d'aniline dans 1 litre d'acétone, maintenue à 0° C,  
on ajoute en une heure une solution de 0,1 mole d' $\alpha$ -chloro benzaldoxime dans  
100 cm<sup>3</sup> d'acétone. Le mélange réactionnel est maintenu deux heures à 0° C  
après fin d'addition, puis deux heures au reflux de l'acétone. Après refroidis-  
sement, on dilue par 4 litres d'eau : le chlorhydrate de triéthylamine passe  
10 en solution et l'oxadiazoline précipite. Le produit ainsi obtenu est pur.

. Point de fusion : 192° C

. Rendement : 70 %

. Formule brute : C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

. Analyse élémentaire :

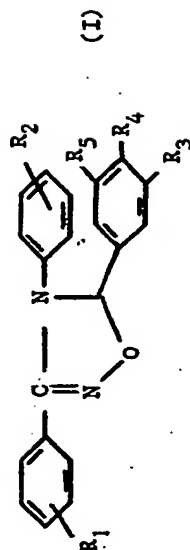
15

	C	H	N
Calculé (%)	70,20	5,36	7,44
Trouvé (%)	70,11	5,49	7,36

20

Les composés répertoriés dans le tableau I suivant ont été préparés  
selon le même mode opératoire.

TABLEAU I



Numéro de code	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (° C)	Rendement (solvant de recristallisation)	Analyse élémentaire			
											C	H	N
730601						C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O	368,35	67	45 (a)	Calculé (%) Trouvé (%)	68,47 68,41	4,10 4,22	7,61 7,47
730611						C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	421,40	100	30 (b)	Calculé (%) Trouvé (%)	62,70 62,67	4,54 4,42	9,97 10,14
730475						C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	435,42	83	84 (g)	Calculé (%) Trouvé (%)	63,44 63,43	4,86 5,10	9,65 9,73
730484						C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	405,40	158	86 (g)	Calculé (%) Trouvé (%)	65,18 65,26	4,72 4,73	10,37 10,47
730480						C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	375,37	161	88 (g)	Calculé (%) Trouvé (%)	67,19 67,33	4,57 4,70	11,20 11,22

TABLEAU I (suite)



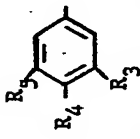


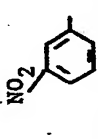


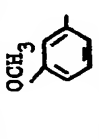


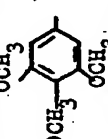


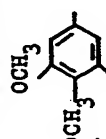


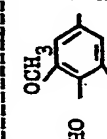
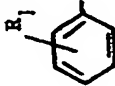
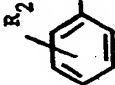
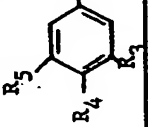





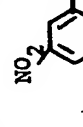
Numéro de code				Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (° C)	Rendement (%) (solvant de recristallisation)	Analyse élémentaire			
									C	H	N
730536				$C_{20}H_{14}N_4O_5$	390,34	172	78 (d)	Calculé (%)	61,54	3,62	14,35
								Trouvé (%)	61,79	3,71	14,22
730604				$C_{21}H_{17}N_3O_4$	375,37	127	65 (e)	Calculé (%)	67,19	4,57	11,20
								Trouvé (%)	67,10	4,56	11,32
730644				$C_{23}H_{21}FN_2O_4$	408,41	84	44 (f)	Calculé (%)	67,63	5,18	6,86
								Trouvé (%)	67,66	5,25	7,06
730476				$C_{23}H_{21}FN_2O_4$	408,41	153	61 (g)	Calculé (%)	67,63	5,18	6,86
								Trouvé (%)	67,42	5,25	6,98
730477				$C_{22}H_{19}FN_2O_4$	394,39	152	38 (h)	Calculé (%)	66,99	4,86	7,10
								Trouvé (%)	67,19	4,94	6,91

TABLEAU I (suite)

Numéro de code				Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (° C)	Rendement (%) (solvant de recristallisation)	Analyse élémentaire			
									C	H	N
730481				$C_{27}H_{17}F N_2O_2$	348,36	65	70 (i)	Calculé (%) Trouvé (%)	72,40 72,41	4,92 4,84	8,04 8,06
730599				$C_{20}H_{14}F N_3O_3$	363,34	131	56 (e)	Calculé (%) Trouvé (%)	66,11 65,89	3,88 3,94	11,56 11,46

(a) hexane

(b) 6 recristallisations successives dans l'éthanol, puis l'isopropanol

(c) méthanol

(d) méthylcellosolve

(e) éthanol

(f) isopropanol

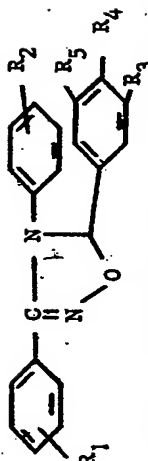
(g) sans recristallisation

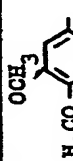





(h) benzène

(i) éther de pétrole

(j) acétate d'éthyle

**TABIEAU I (suite)**


$$R_1 = R_2 = H$$

Numéro de code	Formule brute	Point de fusion (° C)	Rendement (%) (solvant de recristallisation)	Analyse élémentaire					
				Calculé (%)			Trouvé (%)		
				C	H	N	C	H	N
730473	 $C_{23}H_{22}N_2O_4$	177	82 (f)	70,75	5,68	7,18	70,55	5,74	7,01
730479	 $C_{21}H_{18}N_2O_2$	75	78 (a)	76,34	5,49	8,48	76,54	5,49	8,48
730602	 $C_{21}H_{18}N_2O_2$	142	73 (e)	76,34	5,49	8,48	76,50	5,62	8,50
730478	 $C_{22}H_{20}N_2O_3$	79	77 (c)	73,31	5,59	7,77	73,49	5,61	7,91
730538	 $C_{20}H_{15}N_3O_3$	166	76 (g)	69,55	4,38	12,17	69,26	4,66	12,20
730537	 $C_{20}H_{15}N_3O_3$	139	57 (c)	69,55	4,38	12,17	69,50	4,55	12,09
730600	 $C_{20}H_{15}N_2O$	89	69,5 (a)	75,45	4,75	8,80	75,58	4,91	8,96



Les composés de formule I ont été testés chez l'animal de laboratoire et ont montré des propriétés antibronchoconstrictrices et anticholinergiques, hypertensives, analgésiques, anti-inflammatoires, diurétiques, anti-ulcéreuses, vasodilatatrices, analeptiques respiratoires et sédatives.

5 1°) Propriétés antibronchoconstrictrices et anticholinergiques

Injectés par voie intraduodénale, les composés de formule I sont capables de s'opposer à la bronchoconstriction provoquée chez le cobaye par l'injection intraveineuse d'acétylcholine et évaluée selon la méthode de Konzett.

A titre d'exemples, les pourcentages d'inhibition de la bronchoconstriction observés par administration de 100 mg/kg/i.d. de différents composés de formule I sont consignés dans le tableau II suivant :

TABLEAU II

Numéro de code du composé testé	730473	730537	730603
Pourcentages d'inhibition de la bronchoconstriction (%)	47	100	40

2°) Propriétés hypertensives

Par voie intraveineuse, les composés de formule I provoquent une élévation de la pression artérielle chez le rat anesthésié.

Le tableau III suivant rapporte, à titre d'exemples, les résultats obtenus par administration de différents composés de formule I.

TABLEAU III

Numéro de code du composé testé	Dose administrée (mg/kg/i.v.)	Pourcentage d'augmentation de la pression artérielle (%)	Durée de l'effet (mn)
730 473	1	38	~ 40
730 478	2	21	~ 30
730 480	2	27	~ 30

3°) Propriétés analgésiques

Les composés de formule I, administrés par voie orale chez la souris, sont capables de réduire le nombre des étirements douloureux consécutifs à l'injection intrapéritonéale d'acide acétique.

Ainsi, par administration de 100 mg/kg/p.o. de différents composés de formule I, on obtient les résultats répertoriés dans le tableau IV suivant :

TABLEAU IV

Numéro de code du composé testé	730477	730474	730478	730479	730483	730603	730611
Pourcentage de diminution du nombre des étirements douloureux - (%)	64	72	55	69	70	60	73

4°) Propriétés anti-inflammatoires

Ces propriétés se traduisent par une diminution, à la suite de l'administration orale des composés de formule I, de l'œdème local provoqué chez le rat par l'injection sous-plantaire d'un agent phlogogène tel la carragénine.

A titre d'exemple, l'administration de 100 mg/kg/p.o. du composé de numéro de code 730474 permet de réduire de 50 % l'œdème sous-plantaire à la carragénine.

5°) Propriétés diurétiques

Les composés de formule I, administrés par voie orale chez la souris simultanément avec un volume de 1 ml de solution isotonique de chlorure de sodium par 25 g de poids corporel sont capables de provoquer une augmentation du volume d'urine émis par rapport à des témoins, ce volume étant mesuré pendant les 6 heures qui suivent l'administration.

Ainsi, l'administration de 25 mg/kg/p.o. de différents composés de formule I permet d'augmenter l'élimination urinaire comme indiqué dans le tableau V suivant :

TABLEAU V

Numéro de code du composé testé	730478	730479	730480	730484	730537
Pourcentage d'augmentation de l'élimination urinaire (%)	138	103	100	45	72

6°) Propriétés anti-ulcéreuses

Les composés de formule I, administrés par voie intraduodénale réduisent la surface des ulcérations provoquées par ligature du pylore chez le rat (ulcère de Shay).

A titre d'exemples, le tableau VI suivant rapporte les résultats obtenus par administration de 50 mg/kg/i.d. de deux composés de formule I :

TABLEAU VI

Numéro de code du composé testé	730478	730482
Pourcentage de réduction de l'ulcère de Shay - (%)	73	57

### 7°) Propriétés vasodilatatrices

Les composés de formule I sont capables d'augmenter le débit des vaisseaux coronaires du coeur isolé de cobaye lorsqu'ils sont ajoutés au liquide de perfusion de cet organe.

- 5 A titre d'exemples, on répertorie dans le tableau VII suivant les résultats obtenus en ajoutant différents composés de formule I, à la concentration de 1 µg/ml, au liquide de perfusion.

TABLEAU VII

10	Numéro de code du composé testé	730479	730484	730611
	Pourcentage d'augmentation du débit du coeur isolé de cobaye - (%)	78	105	175

### 15 8°) Propriétés analeptiques respiratoires

Les composés de formule I, administrés par voie intraduodénale au cobaye anesthésié, sont capables de s'opposer à la dépression respiratoire provoquée par la morphine.

- Ainsi, l'administration de 100 mg/kg/i.d. du composé de numéro de code 730603 permet d'augmenter de 120 % l'amplitude des mouvements respiratoires.

### 9°) Propriétés sédatives

Les composés de formule I, administrés par voie orale chez la souris, réduisent le nombre d'explorations dans l'enceinte d'évasion.

- 25 A titre d'exemple, on observe 48 % de réduction du nombre d'explorations dans l'enceinte d'évasion à la suite de l'administration de 100 mg/kg/p.o. du composé de numéro de code 730603.

- Par ailleurs, le tableau VIII suivant montrant que l'administration de 2 000 mg/kg/p.o. des différents composés de formule I testés entraîne au plus 10 % de mortalité, il est clair que l'écart entre les doses pharmacologiquement actives citées ci-dessus et les doses léthales est suffisant pour permettre 30 l'emploi de ces composés en thérapeutique humaine.

TABLERAU VIII

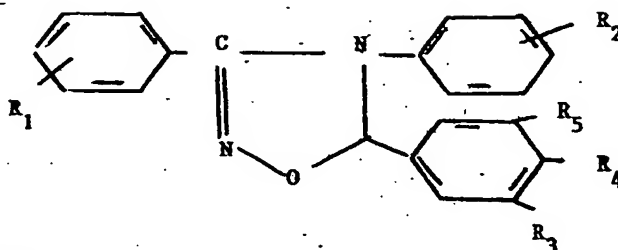
	Numéro de code du composé testé	Pourcentage de mortalité observé à la suite de l'administration de 2 000 mg/kg/p.o. (%)
5	730473	0
	730477	0
	730474	0
	730478	0
10	730479	0
	730480	10
	730482	0
	730483	0
	730484	0
15	730537	0
	730603	0
	730611	0

20 Les composés de formule I sont indiqués dans le traitement des spasmes viscéraux, de l'asthme, des ulcères gastro-duodénaux, de l'hypotension, des douleurs inflammatoires et d'origines diverses, des oedèmes, de l'insuffisance circulatoire, de l'anxiété et de la nervosité.

Ils seront administrés par voie orale sous forme de comprimés, dragées, 25 gélules contenant 50 à 400 mg de principe actif (1 à 6 par jour), sous forme de gouttes contenant 0,5 à 5 % de principe actif (20 à 60 gouttes - 1 à 3 fois par jour), par voie parentérale sous forme d'ampoules injectables contenant 10 à 250 mg de principe actif (1 à 3) par jour) et par voie rectale sous forme de suppositoires contenant 25 à 200 mg de principe actif (1 à 3 par jour).

# REVENDEICATIONS

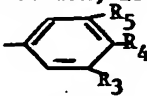
1. A titre de produits industriels nouveaux, les composés répondant à la formule générale I :



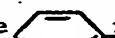
dans laquelle :

- .  $R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un atome de fluor, ou un groupement nitro;
- .  $R_2$  désigne un atome d'hydrogène ou un groupement trifluorométhyl;
- .  $R_3$  symbolise un atome d'hydrogène, un atome de fluor, un groupement méthoxy ou nitro ;
- .  $R_4$  représente un atome d'hydrogène, un groupement hydroxy, méthoxy ou nitro; et
- .  $R_5$  est un atome d'hydrogène ou un groupement méthoxy,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  ne pouvant représenter simultanément un atome d'hydrogène, et  $R_4$  ne pouvant désigner un atome d'hydrogène ou un groupement nitro quand le couple ( $R_1$ ,  $R_2$ ) prend la valeur ( $\text{NO}_2$ , H).

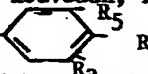
2. A titre de produits industriels nouveaux, les composés répondant à la formule générale I, où  $R_1$  et  $R_2$  représentent un atome d'hydrogène.

3. A titre de produits industriels nouveaux, les composés selon la revendication 2, dans lesquels le symbole  désigne un radical

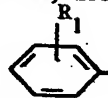
choisi parmi les suivants : triméthoxy-3,4,5 phényl; diméthoxy-3,5 hydroxy-4 phényl; méthoxy-4 phényl; méthoxy-3 phényl, diméthoxy-3,4 phényl; nitro-4 phényl; nitro-3 phényl et fluoro-3 phényl.

4. A titre de produits industriels nouveaux, les composés répondant à la formule I où le symbole  représente un radical nitro-4 phényl,

$R_2$  désignant un atome d'hydrogène.

5. A titre de produits industriels nouveaux, les composés selon la revendication 4 dans lesquels le symbole  désigne un radical choisi parmi les suivants : diméthoxy-3,5 hydroxy-4 phényl; triméthoxy-3,4,5 phényl; diméthoxy-3,4 phényl, méthoxy-4 phényl; nitro-3 phényl et méthoxy-3 phényl.

6.- A titre de produits industriels nouveaux, les composés répondant à la formule générale I dans laquelle le symbole

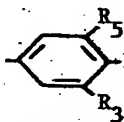


désigne le radical

fluoro-3 phényl,  $R_2$  représentant un atome d'hydrogène.

5 7.- A titre de produits industriels nouveaux, les composés selon la

revendication 6, dans lesquels le symbole



désigne un radical

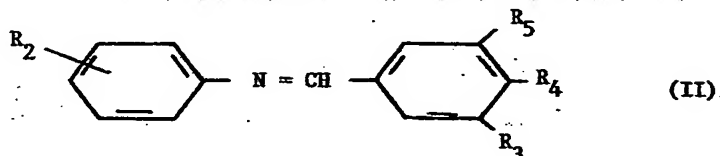
10 choisi parmi les suivants : triméthoxy-3,4,5 phényl ; diméthoxy-3,5 hydroxy-4 phényl ; méthoxy-4 phényl ; nitro-3 phényl et méthoxy-3 phényl.

8.- A titre de produit industriel nouveau, la phényl-3 (trifluoro-méthyl-3') phényl-4 phényl-5  $\Delta^2$  oxadiazoline-1,2,4.

9.- A titre de produit industriel nouveau, la (fluoro-3') phényl-3 phényl-4 (triméthoxy-3", 4", 5") phényl-5 oxadiazoline-1,2,4.

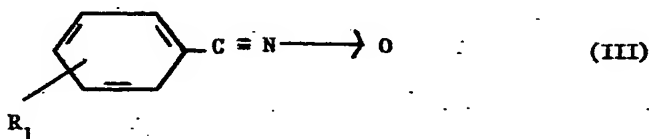
15 10.- A titre de médicaments plus particulièrement utilisables dans le traitement des spasmes viscéraux, de l'asthme, des ulcères gastro-duodénaux, de l'hypotension, des douleurs inflammatoires et d'origines diverses, des oedèmes, de l'insuffisance circulatoire, de l'anxiété et de la nervosité, les composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 9.

20 11.- Procédé de préparation des composés selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste à condenser une aldimine de formule II :



(II)

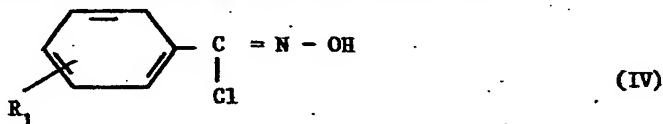
et un nitrile oxyde de formule III :



(III)

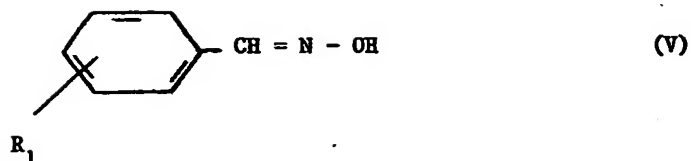
ce dernier étant formé in situ par la succession d'étapes suivantes :

- préparation du chlorure d'acide hydroxamique de formule IV :



(IV)

par réaction du chlore sur une benzaldoxime convenablement substituée de formule V :



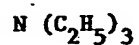
5

d'une manière connue en soi,

et

- traitement du chlorure d'acide hydroxamique de formule IV par la triéthylamine de formule VI :

10



(VI)

en milieu éther ou acétone,

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  ayant dans les formules II à V la même signification que dans la formule I.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**